

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

204 418 B

(21) A bejelentés száma: 3702/87  
(22) A bejelentés napja: 1987. 08. 18.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
898 063 1986. 08. 19. US

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
A 23 L 1/236  
C 07 C 229/26

(40) A közzététel napja: 1989. 04. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1992. 01. 28. SZKV 92/01

(72) Feltalálók:

Barnett, Ronald Edward, Suffern, New York (US)  
Roy, Glenn, Michael, Garverville, New York (US)  
Zanno, Paul Robert, Nanuet, New York (US)

(73) Szabadalmas:

General Foods Corporation, White Plains,  
New York (US)

(54) Eljárás 1-amino-dikarbonsav-észterek és az ezeket tartalmazó  
édesítőszerek előállítására

(57) KIVONAT

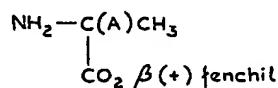
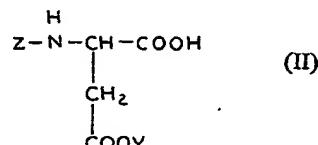
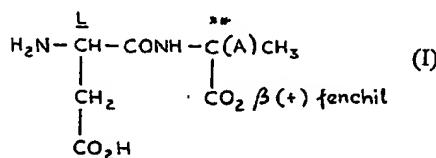
A találmány tárgya eljárás olyan (I) általános képletű  
vegyületek és élelmiszeriparilag elfogadható sóik elő-  
állítására, melyeknél

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azon  
feltételel, hogy ha a \*\*-gal jelölt szénatom aszimmet-  
riás azaz királys centrum, akkor a szóbanforgó szén-  
atom körül D konfiguráció alakul ki.

Az eljárást az jellemzi, hogy egy (II) általános kép-

letű karbongsavat vagy karbongsav-származékot vala-  
mely (III) általános képletű aminnal reagáltatnak, az  
adott esetben jelenlevő védőcsoprotokat eltávolítják,  
majd adott esetben az így előállított vegyületeket  
gyógyászatilag elfogadható sókká alakítják.

Az (I) általános képletű vegyületek élelmiszer-  
szerekben és gyógyszerekben édesítőszereként alkalmazhatók.



(III)

204 418 B  
HU

A találmány tárgya eljárás új, élelmiszerek édesítésére alkalmas (I) általános képletű vegyületek és élelmiszeripari elfogadható sóik előállítására, ahol a képletben

A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal a feltétellel, hogy ha a \*\*-gal jelölt szénatomban aszimmetriás, vagyis királys centrum, akkor ezen szénatomban körül D konfiguráció alakul ki.

A találmány szerinti vegyületek az  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin és az  $\alpha$ -L-aszparagil-metil-alanin  $\beta(+)$ -fenchil-, azaz 1,3,3-trimetil-2-norbornil-észterei.

A találmány tárgya továbbá eljárás az (I) általános képletű vegyületeket megfelelő élelmiszeripari vivőanyaggal együtt tartalmazó édesítőszerek előállítására.

Jelenleg a legszélesebb körben használt édesítőszerek a természetes szénhidrátok. Ezek az anyagok – így például a cukor – elegendően tesznek azon követelményeknek, hogy édes ízűek, viszont bőséges használatuk olyan káros következményekkel jár, mint pl. a nagy kalóriafelvétel és a táplálkozási egyensúly felborulása. Sok esetben ezen édesítőszerekből az élelmiszerekben sokkal nagyobb mennyiséget kell alkalmazni, mitn az gazdasági, táplálkozási vagy egyéb funkcionális megfontolások alapján kívánatos lenne.

A természetes édesítőszerek alkalmazásával járó hátrányok kiküszöbölése céljából jelentős kutatómunkát és költségeket aldoztak mesterséges édesítőszerek – mint például a szacharin, ciklamát, dihidrokalkon, aszpartám stb. – előállítására.

Ilyen vegyületek leírása szerepel például a 3,780,189 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, mely a szacharóznál 25–150-szer nagyobb édesítő hatású észtereket említi.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesítő hatása nagyobb a technika állásában ismerteknél.

A találmány szerinti eljárással előállított új vegyületek hatásos édesítőszerek önmagukban vagy más édesítőszerekkel együttesen alkalmazva, valamely, a szervezetbe bevitt anyagban pl. gyógyszerekben vagy élelmiszerekben. A találmány szerinti új vegyületekkel együttesen alkalmazható természetes és/vagy mesterséges édesítőszerek pl. a szacharóz, fruktóz, a kukoricaszirup szárazanyagtartalma, glükóz, xilit, szorbit, mannit, acetosulfam, thaumatin, invertcukor, szacharin, tiofén-szacharin, meta-amino-benzoéssav, ciklamát, klór-szacharóz, dihidrokalkon, hidrogénezett glükóz-szirpuok, aspartám (L-aszparagil-L-fenil-alanin-metil-észter) és más dipeptidek, glicírrizin, steviaszt stb.

A találmány szerinti édesítőszereket a szervezetbe beadandó anyagokhoz hozzáadhatjuk önmagukban vagy nem-toxikus hordozóanyagokkal, pl. a fent említett édesítőszerekkel vagy egyéb élelmiszer-adalékanyagokkal, mint pl. savanyítószerek, természetes vagy mesterséges mézgák, sűrítőszerek pl. poliszénhidrátok, dextrinék vagy más szénhidrogén-jellegű élelmiszerek vagy azok származékaik. Tipikus élelmiszerek és gyógyszeri készítmények, melyekben a ta-

lálmány szerinti édesítőszerek alkalmazhatók pl. a szeszesítésű italok, szénsavas italok, keverésre kész italok stb., forrázott ételek (pl. főzelékek, gyümölcsök), mártások, fűszerek, saláta-öntetek, gyümölcslevék, szirupok, édességek, mint pl. fagylalt, pezsgőpor, cukormáz, pálcikákra szűrt ízesített, fagyasztott desszertek, cukorkák, rágógumik, lisztműek, sütőipari termékek, félkész élelmiszerek (pl. kutyaeledel), fogkrém, szájöblítők stb.

5 10 A találmány céljának megvalósítására az itt leírt vegyületeket általában olyan mennyiségben adjuk az élelmiszerhez, hogy a fogyasztásra kerülő termékben 0,0005–2 tömeg% koncentrációban legyenek jelen. Nagyobb mennyiségeket nem célszerű alkalmazni.

15 Az előnyösen alkalmazható mennyiségek az élelmiszer 0,001 tömeg%-ától kb. 1 tömeg%-ig terjednek. A találmány szerinti vegyületek pufferolt és pufferolatlan közegben egyaránt széles pH-tartományban pl. pH – 2 és 10, előnyösen pH – 3 és 7 között fejtik ki hatásukat.

20 Előnyösebben, ha édesítőszereként  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin- $\beta(+)$ -fenchil-/szert használunk, a szerből az élelmiszerre számítva 0,0005–0,005 tömeg%-nyi mennyiséget alkalmazunk. Ha édesítőszereként  $\alpha$ -L-aszparagil-2-metil-alanin- $\beta(+)$ -fenchil-/észert alkalmazunk, akkor a felhasznált mennyiség a fentinél szélesebb határok között változhat, de a legelőnyösebben az élelmiszerre számítva 0,0005–0,001 tömeg%-nyi lehet.

30 30 Kívánatos, hogy ha a találmány szerinti édesítőszereket önmagukban vagy más édesítőszerekkel együtt alkalmazzuk, az édesítőszerek vagy ezek kombinációjának szacharóz-ekvivalense (cukoregyenértéke) az élelmiszerre vagy gyógyszerre számítva kb. 2 és 40, előnyösebben kb. 3 és 15 tömeg% között legyen.

40 40 Az edésség meghatározására szolgáló ízesítési eljárás egyszerűen a szacharóz-egyenérték meghatározásából áll. Az élelmiszer szacharóz-egyenértéke könnyen meghatározható. Egy adott tömeg%-nyi szacharózzal egyenértékű édesítőszér mennyiségét úgy határozzuk meg, hogy az ismert koncentrációjú kóstolandó oldatokat tartalmazó edénykéket egy tálca helyezzük, és az oldatok edésségét szabványos cukoroldatokéval hasonlítjuk össze.

45 45 A találmány szerinti vegyületek előállítására különböző reakciókat alkalmazhatunk. Az egyik reakciósáma szerint a (IV) általános képletű vegyületek előállítására egy (II) általános képletű vegyületet (védett  $\alpha$ -aszparaginsav) egy (III) általános képletű vegyületet előállítására egy (II) általános képletű vegyületet (védett  $\alpha$ -aszparaginsav) egy (III) általános képletű vegyülettel (amino-észter) kodenzálunk. Ezután a (IV) általános képletű dipeptidből eltávolítjuk az Y és Z védőcsoportot, így megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet. A képletekben

50 Z jelentése amino-védő csoport,  
Y jelentése karboxil-védő csoport és  
A jelentése a fentiekben megadott.  
E csoportokra sok lehetséges példa található T.W. 60 Green „Protective Groups in Organic Synthesis" (Vé-

dőcsoportok szerves szintézisekben) c. munkájában (John Wiley and Sons, 1981). Z csoportként előnyösen alkalmazható benzil-oxi-karbonil-, Y csoportként pedig benzilcsoport.

A (II) és (III) általános képletű vegyületeket a peptidkémiában hagyományosan alkalmazott módszerekkel reagáltatjuk egymással. Az egyik ilyen módszer kondenzálószereként diciklohexil-karbodiimidet (DCC) alkalmaz. A DCC-s módszert alkalmazhatjuk egyéb adalékokkal, pl. 4-dimetil-amino-piridinnel, réz(II)-ionnal vagy ezek nélkül. A DCC-s kondenzáló általában szabahőmérsékleten, különböző, a reagensekkel szemben inert oldószerben. Így pl. oldószerként használhatunk N,N-dimetil-formamidot, 1,2-diklór-etánt, metilén-kloridot, toluvit stb. A reakciót előnyösen inert atmoszférában, pl. argon- vagy nitrogéngázban hajtjuk végre. A reakció a reagensektől függően 2-24 óra alatt játszódik le.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek további ismert módszerekkel is előállíthatók. Az alábbiak e módszerek illusztrálására szolgálnak. Például a 3,786,039, a 3,833,533, a 3,879,372 és a 3,933,781 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban ismertetik az N-terminálisán védett aszparaginsav-anhidrideknek aminosav-szárma-zékokkal végbemenő reakcióját. Ezek a védett aszparaginsav-anhidridek a fenti szabadalmi leírásokban ismertetett módon reagáltathatók a (III) általános képletű vegyületekkel a kívánt termékek előállítására.

A 3,786,039. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak szerint a (III) általános képletű vegyületeket valamely inert oldószerben közvetlenül reagáltatjuk olyan L-aszparaginsav-anhidriddel, melynek aminocsoportja formil-, karbo-benzil-oxi- vagy p-metoxi-karbo-benzil-oxi-csoporttal védett. A kondenzáló után a védőcsoport eltávolításával megkapjuk az (I) általános képletű vegyületet. Az N-acil-aszparaginsav-anhidrideket előnyösen olyan szerves oldószerben reagáltatjuk 1-2 móllyi (III) általános képletű vegyüettel, mely mindenkorral szemben inert. Alkalmas (de nem kizártlagosan alkalmazható) oldószer: etil-acetát, metil-propionát, tetrahidrofurán, dioxán, etil-éter, N,N-dimetil-formamid és benzol. A reakciót 0 és 30 °C közötti hőmérsékleten végezzük. A kondenzáció után az N-acil-csoportot ismert módon végrehajtott katalitikus hidrogénezéssel, vagy hidrogén-bromiddal vagy sósavval távolítjuk el. Az amerikai egyesült államokbeli 3,879,372 számú szabadalmi leírás szerint ez a kondenzációs reakció vizes közegben is végrehajtható pH = 4 és 12 között, -10 és 50 °C közötti hőmérsékleten.

A kívánt vegyületek szintetizálásának egy másik módszere az, hogy a (III) általános képletű vegyületeket olyan alkalmas aszparaginsav-szárma-zékokkal reagáltatjuk, melyekben az amino- és a  $\beta$ -karboxi-csoportokhoz védőcsoport kapcsolódik, az  $\alpha$ -karboxi-csoportot pedig valamilyen reakcióképes észtercsoporttá alakítottuk át. Az aminocsoport védőcsoportja lehet pl. benzil-oxi-karbonil-csoport, a  $\beta$ -karboxi-cso-

porté valamilyen benzil-észter, a reakcióképes észtercsoport pedig lehet pl. p-nitro-fenil-csoport, de ezeken kívül számos más védő- és funkciós csoportot is alkalmazhatunk. Az így kapott (IV) általános képletű termékekből a 3,475,403 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint eltávolíthatjuk a védőcsoportokat, hogy megkapjuk a kívánt (I) általános képletű vegyületeket.

Egy alternatív eljárás a kívánt vegyületet L-aszparaginsav-tiokarboxiandhidriddel reagáltatunk Vinick és Jung módszere szerint (Tet.lett. 23, 1315-18/1982). Egy további kapcsolási módszert íj le T. Myazawa (Tet. Lett. 25 771/1984).

A kiindulási (III) általános képletű vegyületeket a szakmában ismert módszerekkel állítjuk elő, pl. a szokásos észterezési eljárásokkal oly módon, hogy a szabad savat vagy származékát – pl. észterét vagy anhidridjét – észterezési körílmények között, pl. ásványi savak (sósav vagy kénsav) vagy szerves savak, pl. p-toluolszulfónsav jelenlétében a megfelelő alkoholjal reagáltatjuk. A reakcióhőmérséklet -70 °C-tól a visszafolyási hőmérsékletig terjedhet. A reakciót olyan oldószerben hajtjuk végre, mely mindenkorral reagenst oldja, és ugyanakkor mindenkorral szemben inert. Az oldószer lehet metilén-klorid, dietil-éter, dimetil-szulfoxid, N,N-dimetil-formamid stb.

Ami a védőcsoportoknak a (IV) általános képletű vegyületekből és a (III) általános képletű, védett aminocsoportot tartalmazó kiindulási anyagokból történő eltávolítását illeti, a technika állásában egy sor ilyen módszer ismeretes, s ezek a védőcsoport természetétől függően előnyösen alkalmazhatók. Ilyen eljárás például a szénen megkötött palládiummal végzett katalitikus hidrogénezés vagy az 1,4-ciklohexadiénben végzett transzfer hidrogénezés. A reakciót általában szabahőmérsékleten hajtjuk végre, de végezhetjük 5 és 65 °C közötti hőmérsékleten is. A reakciót általában valamely alkalmas oldószer jelenlétében hajtjuk végre, mely lehet pl. víz, metanol, etanol, dioxán, tetrahidrofurán, ecetsav, t-butil-alkohol, izopropanol vagy ezek keveréke. A reakciót rendszerint  $4.2 \times 10^4$  Pa hidrogényomás alatt hajtjuk végre, de végezhetjük az  $1.7 \times 10^4$  és  $2.1 \times 10^5$  Pa közötti teljes nyomástartományban. A reakció kvantitatív lefutásához 1-24 óra szükséges.

A fenti szintézisek bármelyikében a kívánt terméket előnyösen kristályosítással nyerhetjük ki a reakciókeverékből. Más esetben használhatunk e célra normál vagy fordított fázisú kromatografiát, továbbá folyadék/folyadék extrakciót (kioldást) vagy egyéb ismert módszereket. A termékeket átkristályosítással tisztíthatjuk.

A kívánt (I) általános képletű vegyületeket rendszerint szabad sav alakjában kapjuk meg, de kinyerhetjük azokat fiziológiai elfogadható sóik, mint pl. hidrokloridok, foszfátok vagy hidrofoszfátok alakjában, vagy pedig alkáli-fém-sóik, pl. nátrium-, kálium-, lítium- vagy alkáli-félfém-, pl. kalcium- vagy magnézium-, valamint alumínium-, cink-, stb. sóik alakjában.

Az (I) általános képletű szabad peptidszármazékokat a szokásos módszerekkel alakítjuk át fiziológiailag elfogadható sókká, pl. úgy, hogy az (I) általános képletű vegyületet valamely ásványi savval, alkáli-fém-hidroxiddal, alkáli-fém-oxiddal vagy -karbonáttal vagy más, bonyolultabb szerkezetű vegyülettel reagáltatjuk.

Ezen fiziológiailag elfogadható sók ugyancsak használhatók édesítőszereként, oldhatóságuk és stabilitásuk rendszerint nagyobb, mint a szabad vegyületeké.

A találmány szerinti, aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületek előfordulhatnak racem vagy optikailag aktív alakban.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításakor az L,L-diasztereomer – habár önmagában nem édes – összekerévelhet az L,D sztereozímerrel. Az L,L és az L,D sztereozíomer keverékére édesítő hatású, de nem annyira édes, mint a tiszta L,D sztereozíomer.

Az alábbi példák a találmány illusztrálására szolgálnak. A példákban az érzékszervi értékelést egy szakértői bizottság végezte, melynek tagjai a példa szerinti vegyületek ismert tömegkoncentrációjú vizes oldatait szacharóz standard oldatokkal hasonlították össze. A vizsgálati eredmények szerint a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesítő hatása 900–5900-szor nagyobb a szacharózénál, ami azt jelenti, hogy ezek a vegyületek az aszpartámnál 5–23-szor édesebbek.

Cb2 jelentése a példákban benzil-oxi-karbonil-csoport.

#### 1. példa

##### $\alpha$ -aszparagil-2-metil-alanin- $\beta(+)$ -fenchil/-észter

1 mól N-benzil-oxi-karbonil-amino-izovajsavat (Chemical Dynamics Inc.) 0 °C-on, argon-atmoszférában 50 ml díklór-etánban oldunk, majd hozzáadunk 0,5 mól-ekvivalens piridint és 1 mól-ekv.  $\beta(+)$ -fenchil-alkoholt 10 ml díklór-etánban oldva. Végül szilárd anyag alakjában 1,1 mól-ekv. diciklohexil-karbodimidet adunk hozzá, 5 napon át szobahőmérsékleten keverjük, majd a karbamidot leszűrjük, és a szűrletet 5 ml petróléterrel hígítjuk. Az oldatot ismételt szűrésel tisztítjuk, majd nagy vákuumos forgó vákuumbepárlóban paszta sűrűségűre pároljuk. A terméket szilikagél oszlopon petróléter és etil-acetát 15:1 arányú elegyével kromatografáljuk, így fehér, kristályos anyagot kapunk. NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (s,3H), 1,05 (s,3H), 1,10 (s, 3H), 1,20-1,80 (m,7H), 1,60 (s,6H), 4,20 (s,1H), 5,10 (s,2H), 5,55 (s,1H), 7,40 (s,5H).  $[\alpha]^{25}_D = -11,65$  (MeOH). O.p.: 83–85 °C. A fenti módon kapott észterből a védőcsoportot a szokásos módon – szénen megkötött – eltávolítjuk, így a szabad aminocsoportot tartalmazó észtert kvantitatív kihozataltal kapjuk meg.

Az amint azonnal feloldjuk dimetil-formamidban, és réz(II)-kloridos eljárással aszparaginsav prekurzorra alakítjuk át, így 90%-os hozammal kapjuk az N-cbz- $\alpha$ -L-aszparaginsav- $\beta$ -benzilészter- $\alpha$ -2-metil-

alanin- $\beta(+)$ -fenchil/-észtert.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,90 (d,3H), 1,05 (s,3H), 1,10 (s,3H), 1,20-1,80 (m,7H), 1,6 (d,6H), 2,7-3,15 (m,2H), 4,1-4,2 (m,1H), 4,20 (s,1H), 4,60 (s,1H), 5,10 (s,4H), 5,60 (d,1H), 5,90 (d,1H), 5,90 (d,1H), 7,40 (s,10H).

A termékből a védőcsoportot hidrogénezéssel eltávolítjuk, majd Rp  $\text{C}_{18}$  oszlopkromatográfiával, elűensként metanol és víz 85:15 arányú elegyét alkalmazva tisztítjuk.

10  $[\alpha]^{25}_D = -3,30$ .

A kapott vegyülettel végzett édesség-meghatározások eredményei az 1. táblázaton láthatók.

A táblázatban a  $^+$ -gal jelölt szám azt jelenti, hogy a szóbanforgó vegyület az 1. oszlopból megadott koncentrációban hányszor édesebb a szacharóznál.

#### 1. táblázat

	Koncentráció (tömeg%)	Szacharóz- ekvivalens %	A szacharóz- viszonyított édesség <sup>+</sup>
20	0,00750	8,5	1133
	0,00375	6,0	1600
	0,00185	5,7	3100
	0,00692	3,5	3800
	0,0025	6,0	2400
	0,0025	4,3	1733
25	0,0025	4,25	1700
	0,005	7,37	1475
	0,005	7,0	1400
	0,005	6,0	1200
	0,01	9,25	925
30	0,01	9,0	900
	0,005	7,0	1400
	0,005	6,0	1200
	0,005	6,0	1200
	0,005	6,0	1200
	0,01	9,25	925
35	0,01	9,0	900
	0,005	6,0	1200
	0,005	6,0	1200
	0,005	6,0	1200
	0,005	6,0	1200
	0,01	9,25	925

#### 2. Példa

$\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin- $\beta(+)$ -fenchil/-észter A  
/ lépés: oxo- $\beta(+)$ -fenchol (1,3,3-trimetil-2-norbornanol) előállítása

40 72,65 g alumínium-izopropoxidot 300 ml frissen desztillált izopropil-alkoholban szuszpenzálunk, és a visszafolyós hűtővel forralt szuszpenzióhoz cseppenként hozzáadunk 27,1 g R-(–)-fenchont (1,3,3-trimetil-2-norbornanon) 50 ml izopropanolban oldva. A reakció 6 napon át folytatódott, ekkor megállapítottuk, hogy a ketonnak több mint 50%-a redukálódott. Kapszilláris kromatográfiával (Supelcowax 10) azt is megállapítottuk, hogy a fenchol exo/endo aránya 3:1. Lehűlés után a keveréket leszűrjük, és díklór-metánnal alaposan átmossuk. A csapadékot 100 ml 5%-os sósav-oldatban oldjuk, és 50 ml díklór-metánnal extraháljuk. Az összeöntött díklór-metános oldatot 50 ml 5%-os sósav-oldattal, 50 ml telített nátrium-hidrogénkarbonát-oldattal és 50 ml vízzel mosunk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Szűrés és az oldószer eltávolítása után 23,44 g olajat kapunk, mely 40% visszamaradt fenchont 60%  $\alpha$  és  $\beta$  fenchol izomert tartalmaz.

55 12 g (0,78 mól)  $\alpha$ - és  $\beta$ -fenchol, 11,9 ml (1,1 mól-ekv.) trietyl-amin és 15,9 g (1,1 mól-ekv.) p-nitro-ben-

zoil-klorid keverékét 500 ml vízmentes díklór-metánban 24 órán át visszaolyási hőmérsékleten forraljuk. A  $\beta$ - és  $\alpha$ -észter keverékét szilikagélen gyorskromatográfiával, hexán és etil-acetát 40:1 arányú keverékének alkalmazásával választjuk el, így 6,0 g exo-fenchil-p-nitrobenzoátot izolálhatunk (benzolban  $[\alpha]^{25}_{D} = -17,1^{\circ}$ . A nitrobenzoát észter bázisos hidrolízisével (metil-alkoholban oldott nátrium-hidroxid feleslegével visszaolyós hűtő alatt forralva) 3 g fenchont kapunk, melyben a  $\beta$  és az  $\alpha$ -komponens aránya 9:1.

$\beta$ -(+)-fenchol  $[\alpha]^{25}_{D} = +23,4^{\circ}$  (tiszta).

NMR:  $\delta$  0,95-1,8 (16H, m,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ )

3,0 ppm (1H, s,  $\text{CH}-\text{O}$ ).

b/ lépés: *N*-cbz-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter előállítása

1,3 g  $\beta$ -(+)-fencholt 20 ml vízmentes díklór-metánban oldunk, majd keverés közben hozzáadunk 1,9 g (0,0084 mól) N-cbz-D-alanint, és az oldatot 0 °C-ra lehűtjük. Ezután 0,113 g p-dimetil-amino-piridint és 1,91 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá, majd 24 óra elteltével a reakciót leállítjuk, és a keveréket leszűrjük. Az oldószeret elpárolgatjuk, az olajszerrü maradékot dietil-éterben oldjuk, 25 ml 5%-os sósav-oldattal, 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk, majd magnézium-szulfáton szárítjuk. Leszűrés és az oldószer elpárolgatása után a terméket szilikagéles kromatográfiával tisztítva, 1,86 g N-cbz-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észtert kapunk;  $[\alpha]^{25}_{D} = 3,86^{\circ}$ .

NMR:  $\delta$  0,8-1 ppm (19H, m,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4,2 ppm (1H, s,  $\text{CH}-\text{O}$ ); 4,4 ppm (1H, m,  $\text{CH}-\text{C}$ ); 5,1 ppm (2H,  $\text{CH}_2\text{-Ph}$ ); 5,4 ppm (1H, d  $\text{NH}$ ); 7,4 ppm (5H, s, Ph).

C/ lépés: D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter előállítása

Az 1,86 g N-cbz-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észtert 50 ml metanolban oldjuk, és 0,1 g 5%-os, szénen megkötött palládium jelenlétében Paar bombában hidrogénezzük. 2 óra múlva a reakció befejeződik, ekkor a reakcióelegyet Celiten leszűrjük, metanollal mossuk, bepároljuk, és a kikristályosodott maradékot díklór-metánban feldoljuk.

D/ lépés: *N*-cbz- $\beta$ -benzil-L-aszparagil-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter előállítása

A 0,0035 mól D-alanin-észtert tartalmazó díklór-metános oldathoz ekvimoláris mennyiségű (1,27 g)  $\beta$ -benzil-N-cbz-L-aszparaginsavat és 0,526 g réz(II)-kloridot adunk. A réz(II)-klorid feloldása után 0,81 g diciklohexil-karbodiimidet adunk hozzá. 24 óra múlva a reakció befejeződik, a karbamidot leszűrjük és az oldószeret elpárolgatjuk. A sárga olajat 25 ml dietil-éterben oldjuk, 25 ml 5%-os sósav-oldattal, 25 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és 25 ml vízzel mossuk. Az éteres réteget magnézium-szulfáton szárítjuk és bepároljuk, így 0,95 g terméket kapunk.

NMR:  $\delta$  0,85-1,80 (19H, m,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 4,2 ppm (1H, s,  $\text{CH}-\text{O}$ ); 4,5-4,7 ppm (2H, m,  $\text{N}-\text{CH}-\text{C}$ ); 5,1 ppm (4H, s,  $\text{OCH}_2\text{-Ph}$ ); 5,95 ppm (1H, d,  $\text{NH}$ ); 7,05 ppm (1H, d,  $\text{NH}$ ); 7,4 ppm (10H, s, Ph).

E/ lépés:  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter előállítása

5 [math>\alpha]^{25}\_{D} = 0,867^{\circ}. 0,95 g védett dipeptidet 50 ml metanolban oldunk, és hozzáadunk 0,1 g 10%-os csontszenes palládiumot, majd 2 órán át hidrogénezzük. Az oldatot leszűrve és szárazra párolva 0,194 g szilárd anyagot kapunk;  $[\alpha]^{25}_{D} = 0,867^{\circ}$ .

A terméket fordított fázisú, nagynyomású folyadékromatográfiával (metanol 85%-os vizes oldatával) tisztítjuk, így 75 mg L-aszparagil-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észtert kapunk.

10 NMR:  $\delta$  0,8-1,8 (19H, m,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2,3-2,4 ppm (2H, m,  $\text{N}-\text{CH}$ ); 8,8 ppm (1H, s,  $\text{NH}-\text{C}$ ).

A vegyületek édesességének meghatározásakor a 2. táblázaton látható eredményeket kaptuk.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek édesebbek és stabilabbak a technika állásában ismert vegyületeknél.

### 2. táblázat

	Koncentráció (tömeg%)	Szacharóz- ekvivalens %	A szacharóz- viszonyított édesesség <sup>+</sup>
20	0,0012	0,6	5000
	0,00024	1,42	5900
25	0,00047	2,28	4900
	0,0092	4,7	5100
	0,00185	6,5	3500
	0,0025	6,3	2400
	0,00375	8,6	2300
30	0,005	9,3	1860
	0,005	10,0	2000
	0,0075	9,0	1200
	0,01	11,0	1100

35 \*ez a szám azt jelenti, hogy a szóbanforgó vegyület az 1. oszlopból megadott koncentrációban hányszor édesebb a szacharóznál

### 3. példa

Az 1. példa szerinti  $\alpha$ -L-aszparagil-2-metil-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter, a 2. példa szerinti  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin- $\beta$ -(+)-fenchil-észter és aszpartám (L-aszparagil-L-fenil-alanin-metilészter) stabilitását vizsgáltuk pH = 3, 5 ill. 7-es pufferoldatban, 50, 75 ill. 100 °C-os hőmérsékleten. Az alábbi eredményet kaptuk:

Az élettartam fele, órákban  
100 °C-on

	pH 3	pH 5	pH 7
1. Példa	8,4	33	65
2. Példa	3,9	14	10
Aszpartám	5,3	5,3	

55 Az élettartam fele, napokban  
75 °C-on

	pH 3	pH 5
1. Példa	3,0	15
2. Példa	1,3	5,1
Aszpartám	0,9	1,1

*Az élettartam fele, napokban  
50 °C-on*

	pH 3	pH 5
1. Példa	64	150
2. Példa	22	131

A 3, 5 ill. 7 pH-értékű puffer-oldatokban az 1. és 2. példa szerint édesítőszerek kiválo stabilitást mutatnak. Az 1. és 2. példa szerinti vegyületek a vizsgálathoz használt puffer-oldatokban stabilabbnak bizonyultak az aszpartámnál, kivéve a pH-jú oldatot 10 °C-on, melyben az aszpartám az 1. és 2. példa szerinti vegyületek közé eső stabilitást mutatott. Az 1. példa szerinti vegyület stabilabb a 2. példa szerintinél. 75 és 100 °C-on, 3 és 5 pH-jú oldatokban az 1. példa szerinti vegyület fél élettartma 2-3-szor hosszabb, mint a 2. példa szerinti vegyületé. pH = 5-ös oldatban 50 °C-on az 1. példa szerinti vegyület fél élettartama 1,1-2,9-szer hosszabb, mint a 2. példa szerinti vegyületé.

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek előállítására – ahol A jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport, azzal feltételel, hogy ha a \*\*-gal jelölt szénatom aszimmetriás, azaz királis centrum, akkor a szóbanforgó szénatom körül D konfiguráció alakul ki – azzal jellemzve, hogy egy (II) általános képletű karbonsavat

vagy karbonsav-származékot – ahol Z jelentése hidrogénatom vagy aminovédő csoport, Y jelentése hidrogénatom vagy karboxidvédő csoport – egy (III) általános képletű vegyüettel – ahol A jelentése a fenti – kondenzálunk, az adott esetben jelenlevő védőcsoportokat eltávolítjuk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag elfogadható sóvá alakítjuk.

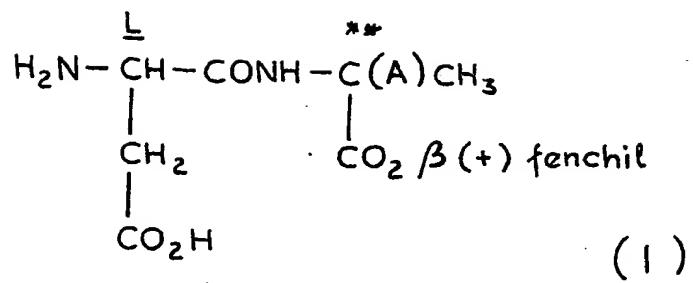
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin-[ $\beta$ (+)-1,3,3-trimetil-2-norbornil-észter előállítására, azzal jellemzve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás  $\alpha$ -L-aszparagil-2-metil-alanin-[ $\beta$ (+)-1,3,3-trimetil-2-norbornil-észter előállítására, azzal jellemzve, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatjuk.

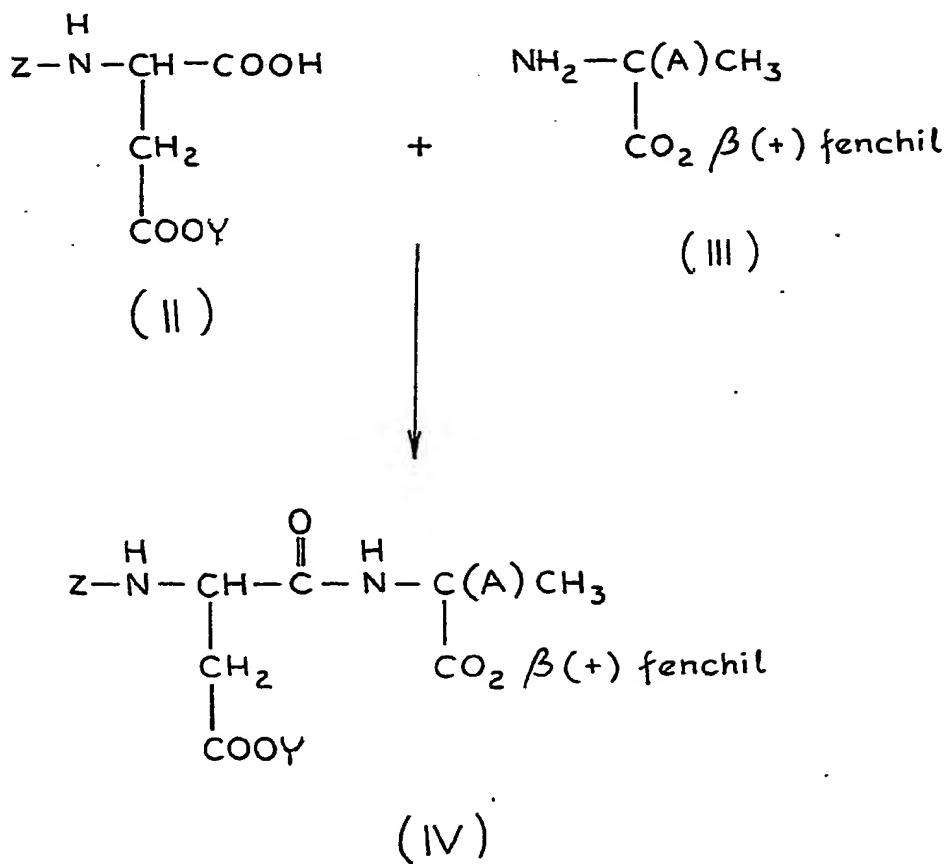
4. Eljárás édesítőszer előállítására, azzal jellemzve, hogy egy megfelelő élelmiszeripari vivőanyagot és adott esetben adalékanyagokat az 1. igénypont szerinti eljárással előállított  $\alpha$ -L-aszparagil-2-metil-alanin-[ $\beta$ (+)-1,3,3-trimetil-2-norbornil-észter édesítőszer-ként hatásos mennyiségevel összekeverünk.

5. Eljárás édesítőszer előállítására, azzal jellemzve, hogy egy megfelelő élelmiszeripari vivőanyagot és adott esetben adalékanyagokat az 1. igénypont szerinti eljárással előállított  $\alpha$ -L-aszparagil-D-alanin-[ $\beta$ (+)-1,3,3-trimetil-2-norbornil-észter édesítőszerként hatásos mennyiségevel összekeverünk.

HU 204418 B  
Int.Cl.5: A 23 L 1/236



A reakcióvázlat



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**